FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

Année 1941 N° 35

Thèse présentée pour le Doctorat en Médecine

par

BACONNET Paul

Né le 8 Avril 1915, à Aurillac (Cantal)

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE LA SULFAMIDOTHERAPIE DES MENINGITES

Danger des Injections Intra-rachidiennes de 693 M-B

Président : M. CASTAIGNE, Professeur

— Imprimerie —
Poirier-Bottreau
— Aurillac —

CONTRIBUTION A L'ETUDE
DE LA SULFAMIDOTHERAPIE DES MENINGITES

DANGER DES INJECTIONS INTRA-RACHIDIENNES
DE 693 M. B.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543528_0051

FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

Année 1941 N° 35

Thèse présentée pour le Doctorat en Médecine

par

BACONNET Paul

Né le 8 Avril 1915, à Aurillac (Cantal)

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE LA SULFAMIDOTHERAPIE DES MENINGITES

Danger des Injections Intra-rachidiennes de 693 M-B

Président : M. CASTAIGNE, Professeur

— Imprimerie —
Poirier-Bottreau
— Aurillac —

FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

Doyen	MM. A. FORSTER ✲ ⁂ I.
Assesseur	P. ROHMER ✲ ⁂ I.

PROFESSEURS TITULAIRES

Clinique médicale B	MM. AMBARD ✲ ⁂ I.
Embryologie et Tératologie	ANCEL ✲ ⁂ I.
Clinique neurologique	BARRÉ ✲ ⁂ I.
Histologie	N.
Clinique O. R. L.	N.
Anatomie	FORSTER ✲ ⁂ I.
Thérapeutique chirurgicale	FONTAINE ⁂ A.
Chimie biologique	NICLOUX O. ✲ ⁂ I.
Hygiène et Bactériologie	OBERLING ✲ ⁂ I.
Clinique dermatologique	PAUTRIER O. ✲ ⁂ I.
Clinique psychiâtrique	PFERSDORFF ✲ ⁂ I.
Clinique ophtalmologique	REDSLOB ✲ ⁂ I.
Clinique gynécologique et Accouchements	N.
Clinique infantile	ROHMER ✲ ⁂ I.
Physiologie	SCHAEFFER ✲ ⁂ I.
Pharmacologie et Médecine expérimentale	SCHWARTZ ⁂ I.
Médecine légale et Médecine sociale	SIMONIN ✲ ⁂ A.
Hydrologie et Climatologie	VAUCHER ✲ ⁂ I.
Physique biologique	VLÈS ✲ ⁂ I.
Clinique chirurgicale B	WEISS ✲ ⁂ A.
Clinique médicale A	N.
Anatomie pathologique	N.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Histologie	MM. ARON ✲ ⁂ I.
Anatomie	BILLOCQ ✲ ⁂ I.
Anatomie pathologique	GÉRY ⁂ I.
Clinique obstétricale et gynécologie	KELLER ✲ ⁂ I.
Clinique médicale	HANNS O. ✲ ⁂ I.

CHARGÉS DE COURS ET AGRÉGÉS

MM. CALLOT.
KAYSER ⁂ A.
ROMEY O. ✲ ⁂ A.
TULASNE.

MM. KLEIN.
REISS ⁂ A.
SACREZ.

MM. GELMA ✲ ⁂ I.
HUMBERT ✲ ⁂ A.
WARTHER.
THIVOLLE ⁂ A.

CHARGÉ D'UN COURS COMPLÉMENTAIRE

M. ROEDERER ⁂ I.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. CHAVIGNY C. ✲ ⁂ I.
BOUIN O. ✲ ⁂ I.

MM. STOLZ ✲ ⁂ I.
LERICHE O. ✲ ⁂ I.

M. WEILL ✲ ⁂ I.

AGRÉGÉS LIBRES

M. SIMON ✲ ⁂ A.

Serment d'Hippocrate

EN présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Etre suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis resté fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobe et méprisé de mes confrères si j'y manque !

A LA MEMOIRE DE MA MERE.

A MON PERE.

Témoignage de ma profonde affection et de ma grande reconnaissance.

A MA FEMME.

A MON ONCLE LE DOCTEUR ALFRED BACONNET.

Il a été celui qui a guidé nos études médicales. Qu'il veuille trouver ici l'expression de notre vive gratitude.

AUX MIENS ET A MES AMIS.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR CASTAIGNE

Commandeur de la Légion d'honneur,
Professeur agrégé de la Faculté de Médecine de Paris,
Médecin des Hôpitaux de Paris,
Professeur de Clinique Médicale,
Directeur de l'Ecole de Plein Exercice de Médecine
et de Pharmacie de Clermont-Ferrand,
Membre Associé National de l'Académie de Médecine.

Il nous fait le très gand honneur d'accepter la présidence de cette thèse. Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre respectueuse reconnaissance.

A NOTRE JURY DE THESE

Respectueux hommages.

A NOTRE MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR LÉON TIXIER

Médecin des Hôpitaux

Médecin de l'Hôpital des Enfants malades

Vous avez été celui qui instruit, qui conseille et qui guide ; notre vie médicale portera toujours l'empreinte dont vous avez marqué nos études ; laissez nous vous en dire toute notre profonde et respectueuse affection.

A LA MEMOIRE DU DOCTEUR LOUIS LANGLOIS

Nous gardons de sa mémoire un impérissable souvenir.

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX DE PARIS

1935-1936

Monsieur le Professeur BEZANCON.
Monsieur le Professeur OMBREDANNE.

1936-1937

Monsieur le Professeur TROISIER.
Monsieur le Professeur HARVIER.

1937-1938

Monsieur le Docteur GILSON.
Monsieur le Professeur TIXIER.

1938-1939

Monsieur le professeur GUILLAIN.
Monsieur le Professeur CEZARY.
Monsieur le Professeur LEMIERRE.
Monsieur le Docteur ECALLE.

1940-1941

Monsieur le Professeur LEMAITRE.
Monsieur le Professeur VELTER.
Monsieur le Professeur FEY.

Table des Matières

INTRODUCTION ..... Page 17

CHAPITRE PREMIER. — Historique de la sulfamido-thérapie des Méningites .. Page 21

CHAPITRE DEUXIEME. — Observations. ..... Page 27

CHAPITRE TROISIEME. — Etude des Accidents dus aux injections rachidiennes de 693 ..... Page 46

CHAPITRE QUATRIEME. — Le traitement actuel des diverses méningites ..... Page 51

CONCLUSION ..... Page 58

BIBLIOGRAPHIE ..... Page 60

INTRODUCTION

Le 12 Février 1940, alors que nous étions médecin-auxiliaire à l'Hôpital-Complémentaire de X.., nous vîmes arriver un jeune soldat de 24 ans, F... Robert, dans un état d'obnubilation complète.

Quelques jours auparavant, vers le 7 Février, quelques signes méningés ayant fait craindre une méningite cérébro-spinale, et devant la poussée fébrile (39°5), le médecin de la famille (le malade était alors en permission), avait pratiqué le 9 et le 10, une ponction lombaire suivie d'une injection intra-rachidienne de 1 gr. de Soludagénan. A la suite de quoi l'état s'étant aggravé (40° environ) le transport d'urgence à l'Hôpital avait été décidé.

A son arrivée, signes classiques de la méningite cérébro-spinale : signe de Kernig, raideur intense de la nuque, rachialgie et céphalée et même un léger strabisme convergent. Température à 40°2. Une nouvelle ponction lombaire est faite aussitôt : liquide céphalo-rachidien trouble, avec polynucléose et de nombreux méningocoques.

On administre au malade 6 grs par jour, per os, de 693 et 2 grs par voie intramusculaire.

Le lendemain les signes méningés régressent légèrement et l'obnubilation est moins marquée. Température 39°3. La thérapeutique sulfamidée est poursuivie de la même manière, puis en diminuant les doses.

C'est à ce moment là que l'on constate une rétention d'urine avec légère albuminurie (0,35 *gr. %*) *et urée sanguine à* 0,52 %, *en même temps qu'une paralysie des deux membres inférieurs d'ailleurs moins marquée à droite qu'à gauche.*

Abolition des réflexes tendineux : rotuliens et achilléens ; des réflexes cutanés : plantaires, crémastériens et abdominaux. Impotence fonctionnelle complète.

L'état général s'améliore et le 2 *Mars les signes méningés ont complètement disparu. Par contre si l'on note une légère réapparition des réflexes du côté droit, la paraplégie n'en reste pas moins très importante et ne régresse plus, malgré un traitement au salicylate de soude intensif* (4 *grs par jour par voie intra-veineuse*).

La rétention d'urine diminue pour disparaître vers le 15 *Mars. Albuminurie :* 0. *Urée sanguine :* 0,30 *gr. %.*

BW sanguin : négatif. Liquide céphalo-rachidien : clair et stérile.

BW et Benjoin : réactions négatives.

Devant l'état stationnaire du malade au point de vue paraplégique, il est évacué.

De nombreuses observations identiques à celle-ci ont été publiées depuis cette époque et l'abandon actuel de la sulfapyridine soluble par voie rachidienne ne doit pourtant pas faire délaisser cette voie d'introduction dans le traitement des méningites pour d'autres sulfamides et en particulier pour la para-amino-benzène sulfamide (1162 *F*). *Les injections intra-rachidiennes peuvent être très utiles quand il faut agir vite, et même indispensables en cas d'impossibilité par voie buccale* (*coma, intolérance digestive*).

Il faut donc savoir comment utiliser ces divers produits et après l'enthousiasme qu'avaient fait naître les

brillants résultats de la thérapeutique sulfamidée, il ne s'agit pas de se laisser aller à l'abandon définitif.

Comme le disait si justement notre Maître, Monsieur le Professeur Castaigne (Journal Médical Français, Mai 1938) : « On ne peut pas apprécier la Chimiothérapie comme un bloc intangible ; il faut pour avoir une appréciation exacte à son sujet, envisager à part chaque infection que l'on se propose de traiter... »

Il faut également bien connaître le produit dont on se sert et quelle est la voie la plus favorable pour l'introduire dans l'organisme.

Nous croyons donc intéressant à l'occasion de l'observation que nous avons relatée plus haut, de rapporter quelques cas publiés par divers auteurs et d'étudier dans quelles conditions et pourquoi surviennent ces paralysies. Nous voudrions enfin tracer schématiquement la conduite du traitement des diverses méningites et en particulier de la méningite cérébro-spinale à méningocoques.

CHAPITRE PREMIER

Historique de la sulfamidothérapie des méningites

De date relativement récente, puisque les premières observations datent de 1935, la sulfamidothérapie des méningites tend actuellement à se substituer presque totalement à la sérothérapie.

Après des essais timides au début et toujours en association avec le sérum, les sulfamides furent employées seules et par voie buccale, puis par voie intramusculaire et intraveineuse, par voie rectale et enfin par voie intrarachidienne.

LES PRODUITS EMPLOYES.

Avant 1935, la chimiothérapie des maladies infectieuses n'existait pour ainsi dire pas ; on se servait bien à l'étranger de l'optochine, de l'aurodétoxine, dans les pneumococcies, mais avec des résultats plus ou moins brillants, souvent douteux.

C'est à la suite des travaux et expérimentations de G. DOMAGK sur un nouveau produit : le chlorhydrate

de sulfonamide-amino-azobenzol ou encore sulfamido-chrysoïdine, spécialisé sous le nom de Prontosil, colorant azoïque employé d'abord dans les affections streptococciques, dans l'infection puerpérale, dans certains phlegmons, que s'ouvrit l'ère des brillants succès chimiothérapiques et en particulier des sulfamides.

Un autre produit analogue fut spécialisé en France sous le nom de Rubiazol (carboxy-chrysoïdine-sulfamide), produit coloré également qui donna aussi des succès très intéressants dans les streptococcies et en particulier dans l'érysipèle.

On l'employa avec non moins de succès dans les méningites à streptocoques comme nous le verrons ultérieurement.

Pourtant ce produit fut vite délaissé, du moins dans la thérapeutique des méningites. En effet, J. et Mme Trefouel, F. Nitti et D. Bovet à l'Institut Pasteur, émirent l'hypothèse et confirmèrent par leurs travaux expérimentaux que la partie active de la sulfamido-chrysoïdine devait être le noyau benzénique et que la fonction azoïque n'était pas indispensable. Ce corps actif isolé est la p. amino-phényl-sulfamide ou encore 1162 F. La sulfamido-chrysoïdine qui est inactive in vitro, n'est active in vivo que parce qu'elle se décompose et libère la p. amino-phényl-sulfamide, seule agissante sur les microbes. D'où abandon presque complet des produits colorés et apparition d'innombrables produits spécialisés, qui sont du 1162 F ou des dérivés : septoplix, néo-coccyl, lysococcine, astreptine, prontylin, prontosil album, bactéramide etc... septazine, soluseptazine, lysapyrine, lysamide, etc... enfin des produits un peu différents : sufamido-pyridine ou 693 M. B ou dagénan et plus récemment, le p. amino-benzène-sulfamido-thiazol ou 2090 R. P.

MENINGITES A STREPTOCOQUES.

Ce sont des affections assez rares et le plus souvent secondaires à une infection du rhino-pharynx. Elles étaient considérées comme d'un pronostic très réservé et les diverses statistiques montraient une issue fatale dans 97 % des cas.

Les premiers résultats brillants furent obtenus avec les composés *azoïques :* Causse, Gisselbrecht et Loiseau guérissent par le rubiazol, une méningite otogène purulente streptococcique. D'autres succès sont obtenus par F. Lemaitre et Ledoux-Robert, par Rouget et Vaidie.

Puis on employa le p. amino-benzene-sulfamide avec le même succès, soit seul, soit associé aux azoïques.

Dès cette époque (1938), René Martin conseillait l'emploi de la voie rachidienne et demande surtout le dosage du produit employé dans le liquide céphalo-rachidien, afin d'avoir un test dans l'intensité de la thérapeutique, une certaine concentration de sulfamides étant nécessaire à la guérison. (Société Méd. des Hôpitaux de Paris, 10 juin 1938). Mais toujours il recommandait l'emploi du 1162 F exclusivement pour la voie rachidienne.

Dans sa thèse, un de ses élèves, Nouaille (Thèse de Paris 1938), précisait : « Les injections de sulfamide — solution à 0,85 % — par voie rachidienne ne nous ont jamais donné aucun accident » et ajoute-t-il, « elles ont toujours été très bien tolérées et nous n'avons jamais eu à déplorer de *phénomènes parétiques* ou *de troubles des réservoirs...* Nous n'oserions pas injecter par voie rachidienne des solutions de sulfamide ou de dérivés sulfamidés à forte concentration, et cela pour plusieurs raisons. Le calcul tout d'abord, montre que le taux de concentration du sulfamide obtenu lors de l'injection serait si élevé qu'il pourrait peut-être se pro-

duire des lésions du système nerveux. De plus, ces fortes concentrations ne sont obtenues que par des artifices de préparation : solution sodique à pH de 11,4, mal tolérée des méninges (il s'agit du 693) ou solution dans l'éthylène glycol ou l'acéthyl-diéthylamine dont l'inocuité pour les méninges reste à démontrer. »

On se méfiait donc à juste titre dès cette époque, de la nocivité du 693 soluble intra-rachidien.

MENINGITES A PNEUMOCOQUES.

Les azoïques furent d'abord utilisés : Caldwell et Byrne (juin 1937), puis C. Latto, avec un succès très net.

Puis le para. amino-benzène-sulfamide est employé par Tixier Eck et Grossiord (mars 1938), soit seul, soit associé avec le sérum.

Enfin la sulfapyridine (693) est également expérimentée dès sa découverte (Whitby).

Mais dans cette grave affection, les succès furent moins brillants que dans les autres méningites. Pourtant là encore, si l'on considère la gravité particulière de la méningite à pneumocoques, et le pronostic fâcheux qui en découlait avant la sulfamidothérapie, on peut en conclure que les progrès ont été sensibles. Malheureusement, bien souvent, la thérapeutique ne fait que retarder l'issue fatale, sans l'empêcher.

MENINGITE CEREBRO-SPINALE A MENINGOCOQUES.

Les résultats obtenus dès le début furent remarquables. D'abord avec les azoïques qui furent peu employés (J. Mornet et G. de L'Ecluse), le plus souvent en association avec le 1162 F. Ce dernier fut bientôt employé

à peu près exclusivement et universellement, et de multiples observations furent publiées.

A la fin de l'année 1937, R. Tiffeneau et J.-J. Meyer faisant une revue sur le traitement de la méningite par le 1162 F, rappelaient qu'expérimentalement on obtenait sur la souris une action protectrice contre le méningocoque, et que sur le lapin on trouvait une même concentration du produit dans le liquide céphalo-rachidien, *quelle que soit la voie d'introduction* employée. En clinique, ils disaient les bons résultats obtenus et conseillaient la voie buccale, la meilleure.

Weill-Halle, Cocheme et Mlle Lautmann, communiquaient quelques mois plus tard à la Société de Pediatrie (Février 1938). la guérison d'une méningite purulente par sérothérapie et chmiothérapie associées, guérison définitive et sans séquelles.

Tous ces auteurs insistaient sur les heureux résultats obtenus avec cette thérapeutique, et en particulier sur le progrès pratique en milieu rural, où s'élevaient contre la sérothérapie, de multiples difficultés, pratiques, pécuniaires et morales.

A l'étranger, mêmes résultats brillants et l'étude de Stanley Banks portant sur 113 observations, est particulièrement instructive :

1° 38 *malades* traités par le sérum seul : 16 % de mortalité.

2° 59 *malades* traités par le sérum et sulfamide (1162 F) : 11,8 % de mortalité.

3° 16 *malades* traités par sulfamide seul : 15 guérisons.

Signalons également tout l'intérêt de cette thérapeutique aux colonies où la difficulté d'approvisionnement en sérum est souvent catastrophique.

Le Dagénan fut utilisé aussi dans la méningococcie et les succès remportés dans ce domaine, sa remarquable polyvalence et son efficience thérapeutique en firent bientôt le principal produit employé dans la lutte contre le méningocoque, soit utilisé avec le 1162 F, ou avec le sérum, ou avec les deux, ou enfin seul.

La voie buccale fut la première et la plus souvent adoptée, puis la voie intramusculaire, et la voie rectale, enfin on en vint à se demander si en portant le médicament au contact des méninges, en élevant ainsi la concentration du liquide céphalo-rachidien en sulfamide, on n'aurait pas un meilleur résultat. Les travaux de René Martin et de ses collaborateurs avaient, en effet, montré la nécessité d'obtenir rapidement une certaine concentration pour avoir la guérison.

De plus la voie buccale n'est pas toujours possible, soit parce qu'il y a intolérance du sujet aux sulfamides, soit parce que le malade est dans le coma, et dans ce dernier cas, en particulier, il faut agir vite et fort.

Tant que l'on injecta le 1162 F en solution à 0,85 % dans les espaces sous-arachnoïdiens, ce fut parfait et nous verrons les heureux résultats obtenus ainsi, preuve qu'il ne faut pas abandonner cette voie d'introduction, mais quand on utilisa le 693 soluble, la voie intra-rachidienne amena des désastres.

Dans le chapitre suivant nous rapporterons quelques observations ayant trait aux accidents provoqués par cette méthode.

CHAPITRE DEUXIEME

OBSERVATIONS

Un des premiers cas fut celui rapporté par Mme Bertrand-Fontaine et J. Schneider (Société médicale des Hôpitaux de Paris, 9 juin 39), malade atteinte de *méningite à pneumocoques* et qui malgré le traitement par 693 est morte après sept semaines d'évolution, avec une paraplégie.

Les trois premiers jours de son hospitalisation, la malade avait reçu une dose quotidienne de 5 gr. de sulfamide, moitié par voie buccale, moitié par voie parentérale, doses fractionnées et réparties équitablement sur les 24 heures. Apparition de la cyanose. La dose quotidienne est alors ramenée à 4 grs. Pour compenser on fait une injection de 1 gr. de 693 par voie rachidienne en utilisant la solution sodée ramenée à 10 % dans du sérum physiologique.

Cette injection fut suivie d'une réaction *très violente*, marquée par de la céphalée, des rachialgies intenses, des douleurs, une impotence des membres inférieurs, de la rétention d'urine.

On continue malgré cela les injections intra-rachidiennes de 1 gr. puis de 2 grs sans amener d'amélioration dans l'état de la malade. Le traitement par les sulfami-

des est arrêté, puis repris. Le liquide céphalo-rachidien reste toujours purulent et la malade meurt.

Une série d'observations particulièrement intéressantes et datant de juin-octobre 1939, furent publiées dans la *Presse Médicale* du 4-7 Septembre 1940, par MM. P. Fort et M. Igert. Elles nous semblent particulièrement instructives à rapporter.

Observation I.

Le premier cas constaté et aussi le seul où nous ayons pratiqué personnellement l'injection rachidienne de soludagénan, concerne un jeune indigène marocain entré dans le service le 12 juin 1939 avec le diagnostic suivant : « état complet d'obnubilation depuis son arrivée au corps quatre jours auparavant ».

Accusant à l'entrée une céphalée violente avec rachialgie apparue deux jours plus tôt, le malade présente une raideur intense de la nuque avec tête défléchie du Kernig et un léger strabisme convergent.

Liquide céphalo-rachidien purulent à polynucléose pure contenant des diplocoques ayant la morphologie du méningocoque.

Injection intra-rachidienne de 1 gr. de 693 soluble, dilué et de 20 cc. de sérum antiméningococcique polyvalent. Sérum intramusculaire et 693 per os, 3 grs.

Le 13 juin, après une nuit très agitée, état très grave, opisthotonos, subcomateux, 1 gr. de 693 intra-rachidien, 30 cc. de sérum par voie sous-occipitale.

Le 14 juin, céphalée intense, photophobie, état général très mauvais. Signes de cloisonnement méningés, quelques gouttes de liquide céphalo-rachidien par voie lombaire, épreuve de Queckenstedt négative, 693 par voie rachidienne dorsale. Sérum par voie sous-occipitale.

Le 15 juin, régression légère des signes méningés. P. L. blanche ; on n'utilisera plus que la voie sous-occipitale pour le prélèvement du liquide céphalo-rachidien et injection de sérum, le 693 n'étant plus administré que per os.

Les 16, 17 et 18 juin, apyrexie, sérothérapie et 693.

Le 19 Juin, rechute thermique à 39°, pouls à 130. L. C. R. clair avec 0,25 gr. d'albumine, 0,67 gr. de glucose et 12 lymphocytes au mm³.

Apparition de *rétention d'urine*, et constatation d'une *paralysie totale du membre inférieur droit*. Abolition des réflexes rotulien, achilléen, médio-plantaire et crémastérien ; cutanés abdominaux très diminués.

Réflexes diminués au membre inférieur gauche. Les jours suivants, état général toujours sévère, température 38°5.

On pratique une série d'injections intraveineuses de salicylate de soude, des séances de radiothérapie sur la moelle lombaire, puis des injections quotidiennes de vitamine B1.

L'état général s'améliore, le 2 juillet, le malade est apyrétique.

Le 15 juillet, les signes méningés ont disparu, la paralysie du membre inférieur droit régresse faiblement, les troubles vésicaux sont minimes et disparaissent huit jours après.

Le 2 août 1939, à la sortie du malade, une paralysie incomplète du membre inférieur droit persiste ; les réflexes tendineux, abolis à droite, restent diminués à gauche.

Une légère infection urinaire consécutive au sondage, a été transitoire.

La stérilité des cultures n'a pas permis d'identifier le méningocoque en cause.

L'albuminurie a atteint 0,90 gr. pour disparaître. L'urée sanguine n'a pas dépassé 0,97 gr. par litre.

Le B. W est resté négatif dans le sang et dans le liquide céphalo-rachidien.

Observation II.

Le 2 août 1939 est évacué par avion d'un poste du Sud Marocain sur le service des contagieux, un jeune Marocain engagé dont le début de l'affection remonte au 30 Juillet.

Les signes méningés, apparus le 30, se précisent le 1er Août, à l'Hôpital de X... où fait escale le malade ; la température varie de 40 à 41,2 degrès.

Le liquide céphalo-rachidien purulent, contient des polynucléaires altérés et des germes extra et intra-cellulaires ayant la morphologie du méningocoque. Il reçoit 40 cc. de sérum par voie rachidienne et 5 gr. de 693 per os.

A son entrée le 2 Août, la contracture s'est accrue, le coma est presque complet, le pouls mal frappé, l'état grave.

Le malade reçoit 2 gr. de 693 par voie rachidienne et 30 cc. de sérum. L'un de nous conseille de s'abstenir de la voie rachidienne qui n'est plus utilisée.

Le 4 Août, *quarante-huit heures après l'injection, apparition d'une paralysie flasque* avec *monoplégie* prédominante sur l'un des membres inférieurs et *rétention d'urine.*

La sérothérapie par voie sous-arachnoïdienne et le 693 per os sont poursuivis. Malgré l'amélioration du syndrome méningé, l'état général reste grave.

Tonicardiaques, injections de Vitamine B1 restent sans effet. Une atteinte rénale apparaît : azotémie à 2 grs. le 8 et à 2,45 grs le 12.

Le 16, une poussée thermique. Escarre sacrée. L'état général s'aggrave progressivement pour aboutir à la mort le 21 Août.

Observation III.

A. ben D..., jeune engagé indigène, entre à l'Hôpital de Z... le 18 octobre *dans le coma*. Contracture de type méningé, taches purpuriques sur le tronc et les membres inférieurs. Température à 39°7, pouls à 122.

Liquide céphalo-rachidien trouble sans germes à l'examen direct.

Injection de 2 gr. de 693 soluble par voie intra-rachidienne et sérum antiméningococcique polyvalent.

Le 19 Octobre, chute thermique à 39°. Le malade sort du coma.

Le 20 Octobre, apyrexie. On constate une *monoplégie* du membre inférieur droit avec *rétention d'urine*.

Evacué le 30 octobre sur notre service en vue d'un traitement physiothérapique, on constate à l'entrée :

Membre inférieur droit. — Impotence fonctionnelle complète avec atrophie et hypotonie musculaire.

Abolition des réflexes rotulien, achilléen et crémastérien. Anesthésie complète au tact et à la piqûre dépassant le membre inférieur droit et remontant à 3 à 4 cm. au-dessous de l'ombilic, anesthésie complète de la verge.

Réactions électriques : réactions de dégénérescence complète quadriceps fémoral (muscles adducteurs), sciatique poplité interne et externe.

Membre inférieur gauche. — Force musculaire un peu

diminuée. Abolition du réflexe achilléen. Sensibilité normale.

Réactions électriques normales quadriceps fémoral et sciatique poplité externe. Diminution considérable de l'excitabilité faradique et ébauche de R D du sciatique poplité interne.

Rétention d'urine ayant nécessité deux sondages quotidiens du 30 Octobre au 13 Novembre, puis à la rétention succède une incontinence des urines qui cède à son tour après trois semaines.

Traitement : 6 séances de radiothérapie en 2 séries ;

Injections de vitamine B1 tous les 2 jours.

Etat général amélioré. Escarre trochanterienne guérie.

Paralysie sans changement.

Observation IV.

M. ben L...., entre à l'Hôpital de Z... le 2 Octobre 1939, *dans le coma*. Température : 40°4. Liquide céphalo-rachidien purulent. Injection de 2 grs. de 693 soluble par voie intra-rachidienne, 1 gr. par voie intra-veineuse. Sérum antiméningococcique.

Le 22 Octobre, le malade sort du coma ; syndrome méningé net. Température : 37°5. Sérothérapie et 4 grs. de 693 per os.

Le 23 Octobre, apyrexie, amélioration nette du syndrome méningé, mais *monoplégie du membre inférieur droit et rétention d'urine*. Liquide céphalo-rachidien très trouble, pas de germes à l'examen direct, culture stérile ; 4 grs. de 693 per os, sérothérapie par voie intra-musculaire et intra-rachidienne. La sulfamidothérapie et la sérothérapie sont poursuivies les jours suivants.

Le 24 octobre, éruption herpétique étendue de la face.

Enanthème buccal. Atteinte des paupières et kérato-conjonctivite les jours suivants.

Evacué le 30 Octobre 1939 sur notre service. L'herpès persiste avec éléments presque confluents de la face ; quelques vésicules infectées.

Membre inférieur droit. — Impotence fonctionnelle totale. Oedème accentué, peau sèche, écailleuse. Réflexes rotulien, achilléen et médioplantaire abolis. Hyperesthésie au tact et à la piqûre remontant à mi-cuisse. Anesthésie à la chaleur limitée à l'arcade crurale en avant, et s'arrêtant en arrière au-dessous du pli fessier.

Réaction de dégénérescence complète avec secousses lentes dans le domaine du quadriceps fémoral et du sciatique poplité interne et externe.

Membre inférieur gauche. — Diminution légère de la force musculaire des extenseurs et des fléchisseurs de la jambe et du pied.

Rétention d'urine. Incontinence des matières durant deux semaines. La ponction lombaire reste blanche. Ponction sous-occipitale. Liquide céphalo-rachidien : 1, 3 lymphocytes par mm^3, albumine : 0,25 gr.

Diminution nette de l'excitabilité faradique pour le quadriceps fémoral et le sciatique poplité interne.

Même traitement que pour le malade précédent. Amélioration de l'état général. Disparition des troubles sphinctériens en trois semaines. Oedèmes moins considérables. Impotence fonctionnelle peu modifiée.

Observation V.

D. ben M..., entre à l'Hôpital de Z... *dans le coma,* le 22 Octobre 1939. Signes méningés très marqués, température : 40°5. Liquide céphalo-rachidien très trouble

Le 23 Octobre, 1 gr. de 693 par voie rachidienne, 4 grs. per os, et sérum.

Le 24, coma persistant. 693 intra-veineux et per os. Sérum.

Le 25, le malade sort du coma ; les signes méningés persistent ; *monoplégie du membre inférieur gauche*, avec *rétention d'urine*.

Les jours suivants, 693 per os et sérothérapie.

Le 30 Octobre le malade est évacué sur notre service, porteur depuis deux jours de 2 escarres, l'une sacrée, l'autre trochantérienne gauche.

Membre inférieur gauche. — Impotence fonctionnelle globale, atrophie musculaire et hypotonicité.

Abolition des réflexes achilléen, rotulien, cutané plantaire, crémastérien et cutané abdominal inférieur.

Anesthésie complète au tact et à la piqûre remontant un peu au-dessous de l'ombilic ; hypoesthésie à limite imprécise au-dessus.

Oedème important surtout au niveau du genou et du cou-de-pied.

Membre inférieur droit. — Force musculaire diminuée, réflexes normaux.

Rétention d'urine nécessitant 2 sondages quotidiens

Constipation les premiers jours, puis incontinence des matières. Escarre sacrée très étendue, profonde de 4 cm. environ sur 15 cm. de diamètre. Escarre trochantérienne très étendue.

Le 13 Novembre, incontinence des urines succédant à la rétention. L'importance des escarres nécessite l'interruption des séances de radiothérapie et le passage du malade au service de chirurgie.

Par la suite : atrophie musculaire complète du mem-

bre inférieur droit, masquée à gauche par l'oedème.

Escarres toujours étendues et profondes, sans tendance à la cicatrisation.

Observation VI.

A. ben B... jeune indigène marocain, entre à l'Hôpital de Z... le 23 Octobre 1939, pour état méningé grave, *coma* et température à 40°5.

L'un de nous ramène par ponction sous-occipitale un liquide céphalo-rachidien très trouble et déconseille fortement la voie intra-rachidienne pour le 693, qui est *introduit seulement par voie intraveineuse*, à la dose de 2 grs. Sérum intra-rachidien : 40 cc et intra-musculaire.

Le 24 Octobre, température de 40° et 39°. Coma, contracture, liquide céphalo-rachidien aussi trouble, même thérapeutique.

Le 25 Octobre, température à 38°, puis 37°7, disparition du coma, mais *monoplégie* du membre inférieur gauche. 5 grs. de 693 per os et sérothérapie et doses décroissantes par la suite.

Le 30 Octobre, le malade est évacué sur notre service ; il présente un état général meilleur. L'impotence fonctionnelle est strictement *limitée* au membre inférieur gauche.

Réflexes achiléen, rotulien, crémastérien, et cutané plantaire, abolis à gauche. Anesthésie au tact et à la piqûre à l'arcade crurale et à la région fessière. Oedème du membre gauche. Réaction de dégénérescence complète : quadriceps fémoral (adducteurs), sciatique poplité interne et externe.

Membre inférieur droit. — Force musculaire, réflectivité, sensibilité et réactions électriques parfaitement normales.

Il s'agit d'une monoplégie pure.

Il n'existe pas de troubles sphinctériens.

Le malade n'a pas reçu de 693 par voie rachidienne.

Le 6 Novembre, le liquide céphalo-rachidien contient 1,2 lymphocytes par mm^3 et 0,30 g. d'albumine.

Six semaines après l'entrée, excellent état général, mais impotence fonctionnelle complète du membre inférieur gauche.

Comme le font remarquer les auteurs, ce dernier cas rentre dans la catégorie rare, mais non exceptionnelle, des paralysies d'origine méningée. « Il prouve, en outre, qu'il serait abusif d'attribuer tous les cas, arbitrairement, au seul agent thérapeutique ou à la voie d'introduction de celui-ci. »

Le Médecin-Lieutenant Luigi présente à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris (5 Avril 1940), 22 cas de malades atteints de méningites cérébro-spinales et qu'il a eu l'occasion de traiter par les injections intra-rachidiennes de 693 soluble.

Il a employé des dilutions de 4,6 grs. ou de 7,6 grs. pour 100 cc. d'eau distillée ou de sérum antiméningococcique et en a injecté 1 à 2 grs du produit.

7 malades n'ont présenté aucun trouble organique.

3 ont eu des rétentions d'urine qui ont rétrocédé dans un délai de 6 jours.

4 ont présenté des troubles sphinctériens associés à des troubles moteurs et sensitifs des membres inférieurs. Par la suite, ces troubles ont rétrocédé *presque* entièrement.

2 ont présenté les mêmes troubles mais qui n'ont rétrocédé que partiellement en laissant subsister une impotence fonctionnelle importante.

6 ont présenté des paraplégies flasques persistantes et sans aucun signe d'amélioration actuelle.

Aucun malade n'est décédé.

A l'occasion de la discussion générale sur le Traitement des méningites à méningocoques et à pneumocoques par les sulfamides, — à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris (séance du 12 Avril 1940), M. A. Lemierre attire l'attention des auditeurs sur ces accidents particulièrement graves dus aux injections intra-rachidiennes de 693 soluble et rapporte le fait suivant :

« Un méningitique de 18 ans a reçu avant son admission à l'Hôpital Claude-Bernard, en injection intra-rachidienne, 3 gr. de 693 en solution à 33 %, 1 gr. de la même solution en injection intra-veineuse, et enfin 2 gr. de la même solution en injections intra-musculaires.

Au moment de son entrée à l'Hôpital, nous avons constaté une abolition des réflexes des membres inférieurs qui, en quelques heures, s'est transformée en une *paraplégie flasque*, avec anesthésie superficielle à tous les modes et profonde, et rétention d'urine. Les mouvements de flexion et la sensibilité du membre inférieur gauche ont reparu dès le lendemain. Mais depuis lors, après plus de trois semaines, aucun progrès n'a été constaté.

La motilité et la sensibilité du membre inférieur droit demeurant abolies, une atrophie musculaire bilatérale progresse et la rétention d'urine persiste.

Le malade a présenté une polyurie de 3 à 4 litres par 24 heures pendant une quinzaine de jours.

Il est à craindre que la paralysie dont il est atteint ne soit définitive. On ne saurait trop insister sur les graves dangers que présentent les injections intra-rachidiennes de solution de 693, solution réservée d'ailleurs aux *seules injections intra-musculaires* ».

Même histoire dans le cas publié par MM. Boudet, R. Broca et Mlle Fabre, à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris (séance du 10 Mai 1940). Treize malades atteints

de méningite cérébro-spinale, entrent dans leur service, pour la plupart dans le coma.

Ponction lombaire à liquide trouble ou purulent. Injection de sérum antiméningococcique par voie rachidienne, de solution à 0,85 % de 1162 F, et *une fois de soludagénan à* 33 %, toujours par voie *sous-arachnoïdienne*.

Tous les malades ont guéri sans aucune séquelle, *sauf* une jeune fille de seize ans. Cette malade est arrivée dans le coma complet et dans un état général extrêmement grave. Malgré l'injection intra-rachidienne le premier jour de son arrivée de 20 cc. de sérum antiméningococcique A. et l'administration de fortes doses de 693 per os, et par voie sous-cutanée, l'état général restait, le quatrième jour, toujours aussi grave et une issue fatale semblait devoir être redoutée à brève échéance. On pratique une injection intra-rachidienne de 3 cc. de soludagénan à 33 % soit 1 gr. de 693. En quelques heures l'enfant est sortie du coma et s'est remise d'un instant à l'autre à reprendre connaissance et à parler.

Mais *cinq jours après* cette injection massive, elle présentait une *paralysie complète des sphincters* anal et vésical, et une *paralysie complète du membre inférieur gauche*.

Depuis l'enfant a complètement récupéré le contrôle de ses sphincters ; la paralysie de la plupart des nerfs des muscles de la cuisse et de la jambe est guérie ; mais il persiste encore à l'heure actuelle, une paralysie de presque toutes les branches du sciatique poplité externe.

MM. A. Germain (de Lorient) et P. Picard, présentent à la séance du 18 Octobre 1940 de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, l'observation d'une méningite nécrotique subaiguë consécutive à l'injection intra-

rachidienne de 693 en solution sodique dans un cas de méningite cérébro-spinale.

Observation. — G... (G.), soldat de dix-huit ans, atteint le 2 Juin 1940, de méningite cérébro-spinale épidémique, (à méningocoque non identifié), est traité dans un Hôpital militaire de l'Eure par le Dagénan : 1 gr. de soludagénan intra-rachidien le 3 Juin, 3 grammes de Dagénan per os le 4 Juin, 1 gr. de Soludagenan intra-rachidien le 5 Juin, 5 grs. de Soludagénan intra-musculaire du 6 au 8 Juin (intolérance gastrique).

Aussitôt après la deuxième injection intra-rachidienne, le malade accuse un engourdissement et une *lourdeur* des membres inférieurs. En quelques heures, l'impotence fonctionnelle devient complèète. La méningite est complètement jugulée en 6 jours, mais la paraplégie ne fait que s'accentuer. Le 8 Juin, G... est évacué sous le bombardement sur une autre formation sanitaire et nous arrive à l'Hôpital Maritime de Lorient, le 18 Juin.

Sa méningite est alors guérie, mais il présente une *paraplégie flasque complète*, avec prédominance de la paralysie du côté gauche. Pas de douleurs. Troubles objectifs de la sensibilité à topographie radiculaire : aucun trouble dans les territoires au-dessus de L2 ; hypoesthésie de L2 à gauche, sensibilité normale de L2 à droite ; anesthésie de L3, de L4 et hypoesthésie de L5 et de S1 des deux côtés.

Rétention des urines, incontinence des matières. Petite escarre sacrée.

Un traitement par la strychnine et la vitamine B1 sous-cutanées n'empêche pas une aggravation assez rapide de ce syndrome. En quelques jours, les troubles paralytiques s'accentuent à droite et s'accompagnent d'amyotro-

phie ; les bandes d'hypoesthésie deviennent anesthésiques ; l'incontinence succède à la rétention des urines ; l'escarre sacrée s'étend en surface et en profondeur.

A partir du 29 Juin apparaît un oedème non inflammatoire, rapidement croissant des membres inférieurs et des organes génitaux, et le processus d'escarrification prend une extension considérable malgré les pansements antiseptiques minutieux et l'emploi d'un matelas de varech perforé : vaste escarre dénudant le sacrum et le débordant largement à droite et à gauche, profondes escarres trochantériennes et talonnières.

Une fièvre irrégulière s'allume à partir du 3 Juillet, avec grand clocher de temps à autre, et une albuminurie légère apparaît (0,10 gr. à 0,20 pour 1.000).

G... (G.) est en outre anémié : 2.950.000 globules rouges, hémoglobine : 55 %, 8.400 globules blancs, formule leucocytaire normale. Cette anémie semble relever d'une sidération des centres érythropoïétiques par la médication sulfamidée (employée cependant à doses modérées), et reste rebelle aux transfusions sanguines, à l'hépatothérapie, ainsi qu'aux irradiations stimulantes de la région pyloro-duodénale, dont l'un de nous a récemment observé dans d'autres cas l'action très favorable.

Le 6 septembre, le malade, réformé, quitte l'hôpital sur la demande expresse de sa famille. Il est grabataire et dans un état de cachexie avancée.

Enfin plus récemment à la Société des Sciences Médicales de Montpellier (séance du 25 Avril 1941), MM. Massabuau, Joyeux et Durand, rapportent le cas d'une *paraplégie* incomplète des membres inférieurs à la suite d'une seule injection intra-rachidienne de soludagénan à 33 %, soit 1 gr. de 693. Il s'agissait dans ce cas d'un blessé ayant un abcès autour d'un éclat d'obus dans le lobe frontal gauche. Méningite purulente consécutive à

l'ablation en bloc de l'abcès et de l'éclat, jugulée par sulfamidothérapie intra-rachidienne, alors que de fortes doses de 693 per os, n'avaient pu la prévenir.

Est-ce à dire que l'on a toujours des accidents à la suite des injections sous-arachnoïdiennes de 693 soluble ?

Dans la majorité des cas, certainement. Pourtant on peut citer quelques cas où rien ne se produisit ou du moins seulement quelques troubles qui furent passagers.

Citons par exemple les quelques observations du Médecin Lieutenant Luigi, et cet autre cas publié par MM. Cl. Launay, J. Passa et R. Temine (Séance du 23 Février de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris).

Observation : Bouil... (Louis), vingt-six ans, entre à l'ambulance dans un état semi-comateux avec agitation désordonnée et contracture intense en opisthotonos.

Le début a été brutal : la veille, à 17 heures, en pleine santé, alors qu'il était dans une grange, il a été pris de céphalée violente sans vomissements : température 38°4, respiration soufflante au sommet droit ; gesticulation semi-consciente. Perd peu à peu connaissance. Envoyé le lendemain matin à l'ambulance.

A l'entrée : agitation désordonnée, qui contraint à coucher le malade sur des matelas étalés par terre ; d'autres appliqués au mur le protègent des traumatismes. On ne peut cependant éviter de nombreuses excoriations et plaies minimes des deux mains, des avant-bras et des chevilles. Est à peine calmé pendant peu de temps par l'administration de morphine.

Etat semi-comateux : ne répond pas aux questions ; parfois cependant prononce très imparfaitement son nom après plusieurs sollicitations. Mots inarticulés ne constituant pas un véritable délire.

Contracture : extrêmement intense des muscles des membres et du rachis, en opisthotonos, identique à celle que donnerait un tétanos intense. Contracture permanente, égale à elle-même, rendant difficile les ponctions lombaires. Aucun mouvement de flexion, même limité de la tête et du thorax, ne peut être obtenu. Température à 40°.

Pupilles en mydriase, réflexes tendineux normaux.

Ponction lombaire : liquide épais, jaune, très trouble : c'est véritablement du pus qui s'écoule lentement par l'orifice de l'aiguille. Examen cytologique : 250 éléments à la cellule, 85 % de polynucléaires très altérés. Sur lame on trouve de nombreux diplocoques encapsulés, en flamme de bougie, gram + dont l'aspect morphologique est celui des pneumocoques.

Traitement institué : dès la matinée, avant la réponse du laboratoire : 10 comprimés par voie buccale de Septoplix (0,50 g.) dans les premières 24 heures.

L'après-midi de ce même jour, injections de 3 cc. de Soludagénan dans les méninges.

Le 20 Septembre 1939 : même état d'agitation délirante. Nombreuses excoriations des membres. Contracture tétaniforme aussi intense. L'état semi-comateux reste le même. Température : 37°8.

Ponction lombaire : même aspect du liquide. Même traitement.

Le 21 Septembre : commence à dire quelques mots, se plaint au moment de la ponction lombaire. Agitation moindre. La contracture reste aussi intense. *Rétention d'urine*, le malade doit être sondé.

Ponction lombaire : liquide à peine trouble, légèrement rosé, coulant goutte à goutte, non hypertendu. Pas de microbes à l'examen direct. Les polynucléaires sont peu nombreux. Température : 36°8-37°6.

On injecte encore 3 cc. de Soludagénan *par voie rachidienne* et l'on donne 4 comprimés de Dagénan par la bouche.

Le 22 septembre : plus lucide ; pour la première fois il est capable de parler à son entourage. Se plaint de la tête. Opisthotonos aussi intense. Température normale.

Ponction lombaire : liquide clair *légèrement rosé*, amicrobien. On cesse les injections intra-rachidiennes de produits sulfamidés. On continue l'administration par voie buccale.

Le 25 et le 26 il se produit une légère élévation thermique — 38°5 — une nouvelle ponction lombaire retire un *liquide hémorragique*, qui devient rosé les jours suivants.

Les jours suivants : le malade conserve seulement une raideur intense du rachis et surtout de la nuque, et une *rétention d'urine complète*, qui oblige à le sonder deux fois par jour. La contracture ne cèdera que 15 à 20 jours plus tard ; le malade s'améliorant rapidement, parfaitement lucide.

La rétention d'urine persiste cinq semaines, les sondages bi-quotidiens entraînent une légère infection vésicale ; ces phénomènes disparaissent rapidement vers la sixième semaine.

A partir du 30 octobre, le malade entre en convalescence.

Tous les résultats ne sont pas aussi favorables, sinon pour les accidents dus aux sulfamides intra-rachidiens, du moins pour la méningite à pneumocoques.

Le Professeur Nobecourt, dans un article récent (Presse Médicale du 1-4 Octobre 1941), relate le cas d'un jeune enfant de 2 ans 10 mois, entré à la Clinique Médicale des enfants le 12 Janvier 1940, avec une mastoïdite

aiguë, méningite séreuse aiguë aseptique puis purulente à pneumonocoques. Voici quelle fut la conduite du traitement :

« Nous avons commencé le traitement le jour même où l'antrotomie a fait découvrir la mastoïdite. Nous avons employé la para-amino-benzène-sulfamido-pyridine appelée encore sulfapyridine ou corps 693, ou Dagénan, par la bouche et, en injections intra-rachidiennes le soludagénan (solution à 33,3 %). A cette époque, les accidents des injections rachidiennes de ce médicament et qui l'ont fait proscrire, n'étaient pas connus ; *nous ne les avons pas observés.*

Le malade reçoit *par la bouche* en dix jours, du 17 au 27 Janvier : 22,5 grs. On lui a injecté *dans le liquide céphalo-rachidien*, les 20, 24 et 26 Janvier, chaque fois, 3 cc. de soludagénan, soit 1 gr. de médicament. Donc au total : 25,5 gr.

Le traitement est commencé aussitôt après l'antrotomie. Avant celle-ci la température était de 40°. Le 18, elle est de 38°2. On continue le traitement le 19 où la température est de 38°.

Le 20 au matin, la température est remontée à 39° et la ponction lombaire fait découvrir la méningite purulente à pneumocoques. Les 6 gr. de Dagénan pris en 3 jours n'ont pas empêché l'installation de cette méningite.

On élève la dose quotidienne de Dagénan pris par la bouche à 3 gr. et le 20 on en injecte en outre 1 gr. dans le liquide céphalo-rachidien. La température s'élève jusqu'au 22 au matin, puis tombe à 38° et y reste jusqu'au 24 au soir ; le syndrome méningé et les caractères du liquide céphalo-rachidien ne se modifient pas.

Malgré la continuation du traitement par la bouche et une seconde injection intra-rachidienne le 24, la tem-

pérature commence à remonter le 25, les signes cliniques de méningite s'accentuent et l'enfant meurt le 26 dans l'après-midi, avec une température de 41°6. »

Cet insuccès, ajoute le Professeur Nobécourt, ne doit pas empêcher d'avoir recours à la sulfamidothérapie dans les méningites à pneumocoques, car des guérisons ont été obtenues ; c'est actuellement la *seule médication* susceptible d'avoir une action favorable.

CHAPITRE TROISIÈME

Etude des paralysies dues aux injections rachidiennes de 693

Avant de parler des paralysies dues aux injections sous-arachnoïdiennes de Dagénan, il faut d'abord éliminer les paralysies survenant au cours de l'évolution de méningites cérébro-spinales ; mais ces paralysies sont extrêmement rares et généralement curables. De plus, beaucoup de cas publiés comme paralysies au cours de la méningite cérébro-spinale étaient, comme l'a si bien montré NETTER, des cas de poliomyelite à forme méningée.

Il semble cependant qu'il existe des observations incontestables, mais elles restent tout à fait exceptionnelles. En dehors des hémiplégies, MALLORY, COUNCILMANN et WHRIGT, en 1889 ont signalé une monoplégie guérie, en 1910 SICARD et FOIX, des séquelles radiculaires et poliomyélitiques, enfin DEJERINE et TINEL une radiculite.

Comment se présentent habituellement ces paralysies dues aux sulfamides intra-rachidiens (693) ?

Dans la plupart des cas, nous avons vu qu'elles sont très précoces, survenant le plus souvent quarante-huit heures après l'injection intra-rachidienne. (Observation de Mme Bertrand-Fontaine et Schneider de MM. A.

Lemierre, de P. Fort et Igert), généralement au 3e jour de la maladie. (Observation de MM. Launay, Passa et Termine). Elles sont souvent mises en évidence au moment où le malade sort du coma.

Massives d'emblée, à la manière des atteintes de poliomyélite, elles sont généralement limitées aux membres inférieurs, parfois à un seul. (Observation de MM. Boudet, Broca et Mlle Fabre).

On ne peut cependant, disent MM. Fort et Igert, affirmer la localisation strictement monoplégique de la paralysie. Une diminution légère de la force musculaire, parfois une modification des réflexes, enfin le plus souvent une perturbation des réactions électriques, légère il est vrai, et surtout limitée au sciatique poplité interne, révèlent presque toujours l'atteinte discrète du membre opposé.

Les troubles sensitifs suivent habituellement la topographie du membre paralysé; cependant il existe au-dessus de l'anesthésie, une zone d'hypoesthésie.

Les troubles sphinctériens ont été constatés dans chaque cas. Le premier en date est la rétention d'urine, à laquelle succède le plus souvent l'incontinence d'urine, soit pendant quelques semaines, soit définitivement.

L'incontinence des matières est fréquente, surtout au début de l'affection et dans les formes graves. Elle est généralement précédée d'une phase de parésie intestinale avec constipation opiniâtre.

La monoplégie flasque avec aréflexie s'accompagne presque toujours de troubles trophiques accentués, peau sèche, écailleuse, oedème parfois considérable du membre paralysé et souvent oedème existant et réduit du membre opposé.

Thérapeutique à instituer : pour guérir ou améliorer ces paralysies, on a proposé un traitement radiothéra

pique médullaire, dans la région lombo-sacrée, un traitement par la vitamine B1, tous les deux jours en injections sous-cutanées, un traitement par injections sous-cutanées quotidiennes de strychnine, enfin des injections intra-veineuses de 2 grs de Salicylate de soude tous les jours ou même deux fois par jour.

Action de la sulfapyridine sur les centres nerveux.

Certains auteurs ont prétendu qu'il s'agissait d'une action toxique du 693 sur le névraxe, et c'est à celle-ci que seraient dues non seulement les paralysies consécutives aux injections intra-rachidiennes, mais aussi les polynévrites et les atteintes des nerf craniens qu'on a pu observer.

Or il faut remarquer d'une part que ces derniers troubles ont été observés avec des corps différents du 693 tels que l'uliron ; si la toxicité du Dagénan était en jeu, quel que soit le mode d'absorption, on devrait l'observer dans tous les cas. Il n'en est pourtant rien.

D'autre part, de multiples injections intra-rachidiennes de 1162 F ont été faites, par les auteurs les plus variés et aucun accident de ce genre n'est jamais apparu.

L'hypothèse la plus vraisemblable et qui semble admise actuellement par tous les auteurs, c'est qu'il s'agit d'une action purement caustique et locale du 693, sur les méninges et la moelle. Le soludagénan n'est, en effet, que le sel de soude du 693, sans aucun autre solvant intermédiaire.

Or ces liquides dont le pH est élevé (de l'ordre de 11.4 pour le soludagénan) sont considérées par P. Durel comme trop alcalins et à ce titre susceptibles de provoquer des réactions locales.

Divers essais pour modifier le pH de cette solution ont été faits et au lieu d'employer le sel de soude, R.-B.

Sommers utilise les comprimés de 693 eux-mêmes pulvérisés en suspension, à raison de 1 gr. dans 40 cc. d'eau distillée et injecte jusqu'à 50 cc. soit 1,20 de produit actif.

Aucun accident, ni symptôme toxique n'ont été observés.

MM. P. Fort et Igert émettent également l'hypothèse que le produit sodé trouve, au niveau des racines rachidiennes lombo-sacrées, qui cheminent dans l'espace sous-arachnoïdien et baignent dans le liquide céphalo-rachidien, des points particulièrement exposés à son action neurolytique.

En effet, n'existe-t-il pas là une disposition anatomique favorisant l'accumulation non seulement de tous les éléments figurés du liquide, mais encore tous les déchets toxiques ?

La localisation généralement unilatérale de la paralysie pourrait alors s'expliquer par le décubitus latéral, position habituelle du malade au moment de l'injection ou dans les heures ou dans les jours qui suivent.

Le cloisonnement fréquent, observé chez ces malades, dans un délai très court après les injections rachidiennes, tend à prouver l'intensité de la réaction locale génératrice d'adhérences, sous l'effet irritant du produit.

En définitive, le pronostic de ces paralysies est très sombre, puisque dans la majorité des cas on ne peut espérer de guérison, et à l'heure actuelle, on peut considérer le fait d'injecter par voie intra-rachidienne le 693, comme une faute grave, pouvant entraîner la responsabilité du médecin, depuis le vœu formulé par la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, au sujet de cet emploi (Séance du 12 Avril 1940) et ainsi conçu :

« La Société Médicale des Hôpitaux, prie M. le Direc-

teur Général de l'Assistance Publique, de transmettre d'urgence à chacun des chefs de service, ainsi qu'aux élèves et internes et externes des Hôpitaux,la circulaire suivante :

« LA SOCIETE MEDICALE DES HOPITAUX RAPPELLE QUE LES INJECTIONS *INTRA-RACHIDIENNES* DE SOLUDAGENAN PROVOQUENT DES PARAPLEGIES SOUVENT INCURABLES ET MEME MORTELLES ET QU'IL FAUT DE TOUTE NECESSITE S'ABSTENIR DE CES INJECTIONS INTRA-RACHIDIENNES ».

CHAPITRE QUATRIÈME

Le traitement actuel des diverses méningites

Nous devons donc éliminer définitivement la voie rachidienne dans le traitement des méningites par le 693. Faut-il abandonner cette voie pour tous les autres sulfamides ?

Certainement pas et nous avons vu plus haut, et en particulier pour le 1162 F, quels brillants résultats on pouvait ainsi obtenir. Mais alors dans quelles conditions devons-nous employer les divers sulfamides mis actuellement à notre disposition, quelles seront les doses utilisées et par quelles voies pourrons-nous les administrer ?

Nous pensons qu'il est intéressant de tracer rapidement les principes généraux de cette thérapeutique dans les différentes méningites que nous pourrions avoir à traiter et de fixer l'emploi des sulfamides.

I. MENINGITES CEREBRO-SPINALES A MENINGOCOQUES.

A) *Prophylaxie par les sulfamides.*

Deux formules sont indiquées par le Dr Aublant, directeur de la Santé Publique de Seine-et-Oise, dans

une note adressée aux médecins du département à la demande de ceux-ci :

La première consiste à donner :

Les 3 premiers jours, 6 comprimés par 24 h. soit 3 grs.
Les 2 jours suivants, 4 comprimés par 24 h., soit 2 grs
Les 3 jours suivants, 2 comprimés par 24 h. soit 1 gr.

La deuxième formule qui paraît pouvoir être également recommandée est la suivante :

premier jour	5	comprimés	par 24 h.
deuxième jour	4	—	—
3e et 4e jours	3	—	—
5e et 6e jours	2	—	—
7e et 8e jours	1	—	—

Avec la première formule, on constate habituellement vers le troisième jour la disparition des germes du rhino-pharynx.

Faire le premier et le troisième jours un examen des urines et prendre matin et soir la température des sujets atteints de rhino-pharyngite.

On peut associer au traitement sulfamidé per os, un traitement sulfamidé local : aspiration nasale de poudre de 1162 F insufflation de poudre dans le nez et dans le cavum, instillation nasale de suspension de 1162 F, gargarismes avec une solution de 1162 F à 1 %.

Ce traitement préventif paraît très efficace selon MM. Marquezy, Brumpt et Thomas, puisque, disent-ils, « au cours d'une épidémie, nous n'avons pas observé un seul cas de méningite cérébro-spinale chez les hommes ayant subi le traitement sulfamidé préventif.... » Et du point de vue pratique une conclusion semble donc s'imposer : l'apparition d'un cas de méningite cérébro-spinale dans une collectivité doit entraîner avant tout, l'*institution immédiate* d'un traitement prophylactique par les sul-

famides aux doses indiquées ci-dessus, pendant une période de huit jours, chez tous les sujets ayant été ou ayant pu être en contact avec le malade.

Fait capital, ce traitement doit être fait en même temps chez tous les suspects, sinon on risque d'assister à l'extension de la maladie.

B) *Traitement initial des méningites à méningocoques :*

Ce traitement initial est essentiel : selon que la maladie, dès le diagnostic posé, aura été attaquée correctement ou non, on assistera à une évolution favorable ou au contraire, on se trouvera en présence des formes traînantes, de complications, de rechutes. On peut fixer le traitement des 2 ou 3 premiers jours d'une façon rigoureuse :

Premier jour : à 12 heures d'intervalle, 2 ponctions lombaires suivies d'une injection rachidienne de 20 cc. de la solution de 1162 F à 0,85 %.

Deuxième jour : même traitement.

En outre on lui donne pendant les 2 premiers jours, un comprimé de 0,50 g. de 1162 F toutes les heures et demie, soit 8 grs. par 24 heures. La continuation du traitement dépend de l'évolution clinique et bactériologique.

On peut à la rigueur substituer le 693 au 1162 F par voie buccale en diminuant les doses et en donnant par exemple 4 grs. par jour de 693 à raison d'un comprimé toutes les 3 heures.

Ou encore par voie *intra-musculaire* : (J. Celice).

2 jours	4 grs. de Saludagénan	par jour
3 jours	3 grs.	— —
2 jours	2 grs.	— —

Quelques auteurs emploient la voie *intra-veineuse* : (Le Bourdelles et Caroli), à cause de la régularité et de la capacité de son action, et aussi parce qu'elle permet de fixer une posologie précise. La dose initiale doit être de 0,10 gr. par kilog. Les perfusions sont réparties de la façon suivante :

Première perfusion : 6 grs. de soludagénan (soit 6 ampoules de 3 cc.) dilués dans 250 cc. de sérum physiologique. L'injection doit durer *trois heures*.

Deuxième perfusion : faite après un délai moyen de 6 heures. 2 grs dans 75 cc. de sérum physiologique en 1 heure.

Et avant que les 24 heures ne soient terminées, il faut que le malade reçoive au minimum une *troisième perfusion* de 2 grs. pour compenser l'élimination urinaire.

Le lendemain une ou deux doses de sécurité de 2 grs. sont pratiquées, si bien que le total perfusé ne dépasse 12 ou 14 g.

Un traitement d'entretien semble superflu, de même qu'un traitement complémentaire par voie orale. Selon les auteurs la voie intra-veineuse, indépendamment du fait qu'elle est bien tolérée, ne donne pas ou peu de cyanose, ni de troubles hématologiques ; elle présente d'autres avantages : elle est mieux tolérée que la voie buccale et de plus rend de précieux services chez les malades dans le coma, pour lesquels elle est un excellent mode de réhydratation.

Enfin mieux tolérée que la voie intra-rachidienne, elle dispense les malades hyperesthésiques de ponctions lombaires répétées.

C) — *Autres sulfamides employés* :

Indépendamment des dérivés azoïques (prontosil, rubiazol) dont nous avons parlé au début de ce travail,

puis du 1162 F spécialisé sous divers noms (septoplix, néo-coccyl, bactéramide, lysococcine, etc...), de ses dérivés (40 RP ou soluseptazine, 46 RP ou septazine etc...), enfin la sulfapyridine ou 693 ou Dagénan, et soludagénan, on emploie depuis peu d'autres sulfamides, tels que le para-amino-benzène-sulfamido-thiazol ou encore 2090 RP. (thiozamide).

Selon Gournay et Molitor, ce produit qui s'apparente de très près au p. amino-benzène-sulfamido-méthyl-thiazol ou 146 RP, se montrerait remarquablement actif sur de nombreux germes microbiens ; sa toxicité serait très minime et son passage rapide dans le sang par la voie buccale ou intra-musculaire ; par contre il serait inefficace par voie rectale.

Dans les méningites à méningocoques, il aurait une action très brillante et les auteurs rapportent deux cas de méningites graves guéries par le 2090 RP. Action rapide, convalescence très courte.

Mêmes observations rapportées par Gsell (Schweizerische Medizinische Wochenschrift, 70, N° 16, 20 Avril 1940).

La *posologie* par voie buccale :

Premier jour	10 à 12 grs.
Deuxième jour	10 grs.
Troisième jour	8 grs.
Quatrième jour	6 grs.
Cinquième jour	4 grs.
Sixième jour	2 grs.

On peut d'ailleurs donner moitié par voie buccale et moitié par voie intra-musculaire.

II. MENINGITES A PNEUMOCOQUES.

Les résultats sont beaucoup moins favorables que dans

la précédente et bien souvent la médication sulfamidée n'a qu'une action retardatrice de l'évolution fatale.

La posologie et l'emploi du 1162 F et 693 sont les mêmes que pour la méningite cérébro-spinale épidémique.

Certains auteurs ont associé, sans obtenir de résultat valable, le sérum antipneumococcique, soit spécifique, soit polyvalent. On a pourtant eu des guérisons et si l'on considère la gravité de la méningite à pneumocoques, on peut dire que la chimiothérapie est encore l'arme la plus efficace.

III. MENINGITES A STREPTOCOQUES.

Le sulfamide a transformé le pronostic très grave de la méningite à streptocoques.

Quel produit choisir ? Le 693 malgré sa polyvalence semble ici céder la place au para-amino-benzène-sulfamide. (Duvernoix). Il faut administrer de fortes doses, par voie buccale à raison de 1 gramme par 9 kilogs de poids (Long et Bliss), par doses fractionnées et, par voie intra-rachidienne, 15 à 20 cc. de la solution de 1162 F à 0,85 %.

Ici plus qu'ailleurs, la gravité de la méningite légitime l'emploi des doses les plus fortes qui seront tolérées - - sans préjudice bien entendu du traitement chirurgical - Car il faudra dans toutes les méningites à streptocoques, secondaires, intervenir chirurgicalement sur le foyer primitif pour tarir la source d'infection (R. Martin et Delaunay).

IV. MENINGITES OTOGENES A PROTEUS VULGARIS.

Il n'est pas jusqu'aux méningites à protéus vulgaire qui ne semblent bénéficier de la thérapeutique sulfami-

dée. Elles sont rares et étaient considérées jusqu'ici comme évoluant toujours vers une issue fatale. Une observation de Mouquin, Plichet et Beuvier, montra le brillant résultat obtenu par le 693 injecté par voie intraveineuse et administré par voie buccale (12 comp. de 0,50 par 24 heures)

CONCLUSION

Il pourra sembler anormal que nous ayons presque totalement omis de parler de sérothérapie dans le traitement des méningites. C'est qu'actuellement elle n'a plus qu'un rôle très réduit.

Elle aura pourtant quelque utilité dans certains cas de sulfamido-résistance, et une injection rachidienne de sérum spécifique pourra donner une défervescence thermique. (N. Fiessinger et Huriez, Rathery, Bolzinger et Ph. Decourt).

Les inconvénients de la thérapeutique sulfamidée sont minimes. Parfois on a un peu de cyanose due à la sulfhémoglobine, rarement une néphrite hématurique. (A. Hanns et Mangeney).

Les principes généraux de cette thérapeutique seront les suivants (N. Fiessinger) :

VITE, SUFFISAMMENT, PAS TROP ET PAS TROP LONGTEMPS.

Plus la dose d'attaque sera forte, moins on sera dans la nécessité d'employer de médicaments. Ce qui revient à dire :

VITE ET FORT = MOINS LONGTEMPS.

NECESSITE ABSOLUE DE NE JAMAIS INJECTER DANS LES ESPACES SOUS-ARACHNOIDIENS DE SULFAPYRIDINE SOLUBLE (693 M B).

MAIS UTILITE DU 1162 F.

Si la sulfamidothérapie donne des résultats moins

brillants dans les méningites à streptocoques et à pneumocoques, dont le pronostic sans elle est encore beaucoup plus sombre, elle est d'une merveilleuse efficacité dans la méningite cérébro-spinale et, comme le dit le Professeur Noel Fiessinger : « *La sulfamidothérapie est une des plus grandes découvertes de la science moderne* ».

Clermont-Ferrand, le 6 Décembre 1941

Vu : *Le Président de Thèse,*
J. CASTAIGNE.

Vu et approuvé :

Clermont-Ferrand, le 6 Décembre 1941,

Vu : *Le Doyen de la Faculté de Médecine*
de Strasbourg,
André FORSTER.

Vu et permis d'imprimer :

Clermont-Ferrand, le 6 Décembre 1941

Pour le Recteur de l'Académie de Strasbourg
Président du Conseil de l'Université,
Le Vice-Président du Conseil de l'Université,
DAUJON.

BIBLIOGRAPHIE

BERTRAND-FONTAINE (Mme) et SCHNEIDER J. — Méningite à pneumocoques traitée par le 693. Mort après sept semaines d'évolution. (Société Médicale des Hôpitaux de Paris, 9 Juin 1939.)

BOUDET, BROCA et Mlle FABRE. — A propos de 13 cas de méningite cérébro-spinale observés à Montpellier, traités par le 693, et terminés par la guérison. (Société Méd. des Hôp. de Paris, 10 Mai 1940.)

BRULE, HILLEMAND et WOLINETZ. — Arachnoïdite aiguë opto-chiasmatique Méningite à streptocoques. Traitement par le para-amino-phényl-sulfamide. Guérison. (Société Médicale des Hôpitaux de Paris, 10 Juin 1938.)

CASTAIGNE (J.). — Chronique. — (Le Journal Médical Français, N° 5, Mai 1938, p. 145.)

CAUSSE, LOISEAU et GISSELBRECHT. — Méningite purulente otogène à streptocoques hémolytiques, traitée exclusivement par un colorant azoïque. Guérison. (Annales d'O. R. L. — N° 2, Février 1936.)

CELICE (J.). — Traitement de la méningite cérébro-spinale par la sulfapyridine ou 693. (Société Méd. des Hôp. de Paris, 10 avril 1940.)

CELICE (J.) et GRENIER (J.). — Traitement d'attaque des méningites purulentes par les injections intra-musculaires de 693 associées aux injections intra-rachidiennes de 1162 F. (Société Médicale des Hôpitaux de Paris, 23 Février 1940.)

CELICE, GRENIER et FALLOT. — Sulfamidothiazol (2090 R P), méningococcies et autres infections. (Société Médicale des Hôpitaux de Paris, 26 juillet 1940).

CELICE, LABOUGLE et ISIDOR. — Sulfamido-prophylaxie de la méningite cérébro-spinale. (Société Médicale des Hôpitaux de Paris, 12/4/40.)

CHIRAY, MASCHAS et ROUAULT DE LA VIGNE. — Deux cas de méningite à pneumocoques graves, guéris par la sulfamidothérapie en dehors de la voie rachidienne. (Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris, 10 Mai 1940.)

DARRE, Mme ZAGDOUN et Mlle OEMISCHEN. — Méningite cérébro-spinale à méningocoques chez un nourrisson de 16 mois. Traitement par la seule chimiothérapie, 1162 F. (Société Médicale des Hôpitaux de Paris, 28 Octobre 1938.)

DEBRE, MARIE, THIROLOIX et GRENET (P.). — Méningites streptococciques guéries par le traitement sulfamidé. (Société Médicale des Hôpitaux de Paris, 10 Juin 1938.)

DENOYELLE. — Méningite aiguë primitive à pneumocoques. Guérison rapide par les sulfamides. (Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 23 fév. 40.)

DOMAGK (G.). — Contribution à la chimiothérapie des infections bactériennes. (Deut. Méd. Wochen. N° 7, 15 Février 1935, p. 250-253.)

DUREL (P.). — Thérapeutique sulfamidée. (J. B. Baillière et Fils, Paris, 1940. Les Thérapeutiques Nouvelles.)

ELDAHL. — Le sulfamide intra-rachidien dans la méningite à méningocoques. (The Lancet, 26 Mars 1938.)

ESBACH (H.). — Traitement sérum-sulfamide des méningites cérébro-spinales à méningocoques. (Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 24 Mai 1940.)

FIESSINGER (N.). — La méningite cérébro-spinale et son traitement par les sulfamides. (Journal des Praticiens, 26 Avril-3 Mai 1941.)

FORT (P.) et IGERT (M.). — Paralysies graves au cours de la méningite cérébro-spinale (6 cas). Danger des injections de 693 par voie intra-rachidienne. (Presse Médicale, 4-7 Septembre 1940, p. 693.)

GERMAIN (A.) et PICARD (P.) — Méningite nécrotique subaiguë consécutive à l'injection intra-rachidienne de 693 en solution sodique dans un cas de méningite cérébro-spinale. (Société Médicale des Hôpitaux de Paris, 18 Octobre 1940.)

GOURNAY et MOLITOR. — Traitement de la méningite cérébro-spinale, par l'amino-benzène-sulfamido-thiazol. (Société Médicale des Hôpitaux de Paris, 17 Mai 1940, p. 330.)

GRENET (H.) et MILHIT. — Sur la vitesse de concentration

du liquide céphalo-rachidien en sulfamide après injection de 1162 F. (Société Médicale des Hôpitaux de Paris, 15 Mars 1940.)

HANNS (A.) et MANGENEY. — Néphrite par Rubiazol. (Strasbourg Médical, N° 8, 15 Mars 1937, p. 148-149.)

HOPPE. — Traitement de la méningite épidémique par l'eubasium et l'albucid. (Deutsche Medizinische Wochenschrift, Janvier 1941.)

HUBER (J.) — La médication sulfamidée dans la prévention de la méningite cérébro-spinale. (Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 8 3/1940.)

JAUERNERCK (A.) et GUEFFROY (W.). — Recherche du Prontosil dans le liquide céphalo-rachidien. (Klinische Wochenschrift, 1937, p. 1544.)

LAUNAY (Cl.), PASSA (J.), TEMINE (PB). — Méningite à pneumocoques guérie par les sulfamides ; troisième méningite en 7 ans. (Société Médicale des Hôpitaux. 23 Février 1940.)

LE BOURDELLES et CAROLI. — Sur les aspects actuels de la méningococcémie. Epidémiologie et traitement. (Société Médicale des Hôpitaux de Paris, 5 Avril 1940.)

LELONG et TRETEAU. — Les principes généraux de la sulfamidothérapie dans la méningite cérébro-spinale aiguë à méningocoques. (Société Médicale des Hôpitaux, 5 Avril 1940.)

LEMIERRE (A). — A propos du traitement de la méningite cérébro-spinale par les sulfamidés (Société Médicale des Hôpitaux de Paris, 12 Avril 1940.) Vœu de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris contre l'emploi du 693 par voie intra-rachidienne.

MARQUEZY, BRUMPT et THOMAS. — Prophylaxie de la méningite cérébro-spinale. Traitement des porteurs de germes méningococciques par le 1162 F. (Soc. Méd. des Hôp de Paris, 5 Avril 1940.)

MARQUEZY, LAUNAY et Mlle MAGE. — Deux cas de méningite cérébro-spinale à meningocoques après traitement exclusif par le 1162 F. (Soc. Méd. des Hôp. de Paris. 14 Octobre 1938.)

MARTIN (R.). — Traitement des méningites à streptocoques par le para-amino-phényl- sulfamide. Intérêt des injections du produit par voie rachidienne et du dosage du sulfamide dans le liquide céphalo-rachidien. (Bulletins et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, N° 23, 24 Janvier 1938.)

MARTIN (R.) et BIGNOTTI. — Traitement de la méningite cérébro-spinale à méningocoques par le 1162 F. (Revue Médico-sociale de Protection de l'Enfance. 7e Année, N° 4, 1939.)

MARTIN (R.) et DELAUNAY. — Chimiothérapie des méningites à streptocoques par la p. amino-benzyl-sulfamide. (Journal Médical Français, N° 5, Mai 1938.)

MAY (E.), PRUNET, FROYEZ et GENEVRIER. — Le traitement initial de la méningite cérébro-spinale par les sulfamides. (Société Médicale des Hôpitaux de Paris, 5 Avril 1940.)

MORNET et de L'ECLUSE. — Méningite cérébro-spinale guérie par le sulfamido-carboxy-chrysoïdine. (Presse Médicale, N° 47, 11 Juin 1938.)

MOUQUIN, PLICHET et BEUVIER. — Traitement de la méningite otogène à protéus vulgaris par le 693. (Bulletins et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, 10 Novembre 1939.)

NOBECOURT (P.). — Oto-mastoïdite aiguë. Méningite séreuse aiguë aseptique puis purulente à pneumocoques. (Presse Médicale, 1-4 Octobre 1941.)

NOUAILLE (P.-A.). — Contribution à l'étude du passage du sulfamide dans le liquide céphalo-rachidien. Intérêt des injections du sulfamide par voie rachidienne dans le traitement des méningites purulentes. (Thèse de Paris 1939.)

RATHERY, BOLZINGER et DECOURT. — Considérations cliniques épidémiologiques et thérapeutiques concernant 61 cas de méningite cérébro-spinale. (Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 13 Septembre 1940.)

TIFFENEAU et MEYER. — Le traitement de la méningite cérébro-spinale par le para-amino-benzène-sulfamide (1162 F). (Paris Médical, N° 38, 18 Septembre 1937.)

TIXIER, ECK et GROSSIORD. — Méningite cérébro-spinale à pneumocoques, guérie par le sulfamide. (Voie buccale.) (Société de Pédiatrie, 15 Mars 1938.)

TREFOUEL. — Chimie et expérimentation des sulfamides. (Revue de Chirurgie, Nos 1-3, Janvier-Mars 1941.)

TREFOUEL, NITTI et BOVET. — Chimiothérapie expérimentale des streptococcies. (Le Journal Médical Français. Mai 1938, N° 5.)

WEILL-HALLE, COCHEME et Mlle LAUTMANN. — Ménin-

gite purulente à méningocoques. Guérison après sérothérapie et chimiothérapie associées. (Société de Pédiatrie, 15 Février 1938.)

WORMS (R.). — Les résultats de la sulfamidothérapie dans quinze cas de méningite cérébro-spinale suivis de guérison. (Société Médicale des Hôpitaux de Paris. 10 Mai 1940.)

WURM. — Revue de la littérature mondiale sur les résultats obtenus jusqu'à aujourd'hui par le sulfamido pyridine. (Deutsche Medizinische Wochenschrift, p. 43, Septembre 1941.)

WEISS et WARTER. — Nous regrettons de n'avoir pu obtenir à temps la relation de l'Observation si intéressante publiée par ces auteurs à la Société Médicale de Clermont-Ferrand, le 30 Novembre 1941, au sujet d'un cas de paralysie consécutive à l'injection intra-rachidienne de 693.